

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

(повне найменування вищого навчального закладу)

Біологічний факультет

(повне найменування інституту/факультету)

Кафедра фізіології людини і тварини

(повна назва кафедри)

Д и п л о м н а р о б о т а

спеціаліста

(ступень вищої освіти)

на тему: «Профілактична дія рослинних адаптогенів та цитрату кальція
за фтористої інтоксикації»

«Preventive effect of adaptogens and calcium citrate in case of fluoride intoxication»

Виконала: студентка заочної форми навчання
спеціальність 091 Біологія

Заносієва Валентина Іванівна

Науковий керівник: к.б.н., доцент

Сьомік Лідія Іванівна _____

Рецензент: к.б.н., доцент

Єлинська Наталія Олексіївна

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
№ від 2017 р.

Завідувач кафедри
Сьомік Л.І.

(підпис)

Захищено на засіданні ЕК № 1
протокол № від 2017 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Голова ЕК

(підпис)

(прізвище та ініціали)

Одеса – 2017

АНОТАЦІЯ

Щурам лінії Вістар 30 днів вводили з питною водою фтористий натрій в дозі 10 мг F/кг. В сироватці крові щурів встановлено підвищення активності трансаміназ, лужної фосфатази, протеаз, а також зменшення коефіцієнта ІТ/ЗПА, що свідчить про зниження неспецифічної резистентності організму. Відмічені також порушення процесу ремоделювання кісткової тканини тварин у бік посилення резорбції. Токсичним і остеорезорбційним ефектам фтору запобігають рослинні адаптогени "Біотрит-С" або "ЕКСО", а також цитрат кальцію.

Роботу викладено на 44 сторінках, вона містить 4 таблиці, 4 рисунка. Наведено посилання на 52 літературних джерела (38 кирилицею та 14 латиницею).

Ключові слова: *фториста інтоксикація, профілактика, щури, експеримент.*

Rats of Vistar line were injected sodium fluoride in dose of 10 mg F / kg with drinking water during 30 days. Increase of activity of transaminase, alkaline phosphatase, protease and reduction of coefficient IT / CPA were found in the rat's serum, that indicates a decrease of nonspecific resistance of an organism. Violation of the process of bone remodeling of animal tissue towards intensification of resorption has been also mentioned. Herbal adaptogens "Biotryt-C" or "EKSO" and calcium citrate can prevent osteoresorptive and toxic effects of fluorine.

The work is expounded on 44 pages, it contains 4 tables, 4 figures. It provides references to 52 literary sources (38 cyrillic and 14 latin).

Key words: *fluoride intoxication, prevention, rats, experiment.*

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1.Вплив фтору, макро- та мікроелементів на організм людини та тварини.....	7
1.2.Механізми порушення остеогенезу при флюорозі.....	9
1.3.Рівень та структура стоматологічної захворюваності у дітей в регіонах зі зниженою та підвищеною концентрацією фтору в питній воді.....	12
2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
2.1. Місце і матеріали досліджень.....	21
2.2. Методи досліджень.....	21
2.3. Метод статистичної обробки даних.....	24
3.РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	26
3.1. Морфологічні дослідження тканин тварин при моделюванні флюороза.....	26
3.2. Дослідження профілактичної ефективності застосування рослинних адаптогенів і цитрата кальція при фтористій інтоксикації.....	29
УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	36
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ- аланінамінотрансфераза

АСТ- аспартатамінотрансфераза

ІТ- інгібітор трипсину

КФ-кисла фосфатази

ЛФ- лужна фосфатази

ЗПА- загальна протеолітична активність

ЗПА/Е- загальна протеолітична активність еластази

ВСТУП

Особлива увага до різних аспектів біологічного впливу фтору на організм обумовлена широким поширенням цього елемента в природі і його здатністю брати участь в процесах обміну. Токсичний вплив високих доз фтору та його сполук проявляється в гальмуванні синтезу білків, зміні активності ферментів і порушенні обмінних процесів, зменшенні неспецифічної резистентності організму, порушенні процесів мінералізації і кровообігу. Таким чином, аліментарний надлишок фтору може розглядатися як хронічна інтоксикація [23, 32].

В Україні існує ряд регіонів з вмістом фтору в питній воді, що перевищує гранично допустимі норми: смт. Тарутіно і Арциз в Одеській обл., смт. Соснівка, Топорів у Львівській обл., Карлівка в Полтавській обл. Оскільки вода в цих районах не піддається централізованому очищенню, населення покоління за поколінням отримують високі дози фтору, що негативно відбивається на здоров'ї [13]. Це диктує необхідність пошуку препаратів здатних знизити токсичну дію фтору. Ідеальними в цьому відношенні є адаптогени рослинного походження. Будучи продуктом активної функціональної діяльності живих систем, адаптогени виконують роль індуктора пристосування організму до хронічної інтоксикації [18].

Мета роботи: дослідження антитоксичних ефектів адаптогенів та їх впливу на метаболізм у кістковій тканині при моделюванні фтористої інтоксикації на щурах.

Для досягнення мети роботи були поставлені наступні завдання:

- оцінити результати морфологічного дослідження тканин тварин при моделюванні флюороза
- визначити показники сироватки крові щурят при фтористій інтоксикації до і після корекції препаратами Біотрит-С, ЕКСО, а також цитратом кальцію.

– вивчити вплив фториду Na на активність протеолітичних ферментів і фосфатаз в кістковій тканині, а також можливість корекції порушень за допомогою рослинних адаптогенів і кальциту.

Об'єкт дослідження - фториста інтоксикація організму щурят.

Предмет дослідження - показники активності АЛТ, АСТ, кислої та лужної фосфатаз в сироватці крові одно- та двомісячних щурят.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Метою нашого дослідження було вивчення антитоксичних ефектів адаптогенів та їх впливу на метаболізм у кістковій тканині при моделюванні фтористої інтоксикації на щурах.

Щурам лінії Вістар 30 днів вводили з питною водою фтористий натрій в дозі 10 мг F/кг. В сироватці крові щурів встановлено підвищення активності трансаміназ, лужної фосфатази, протеаз, а також зменшення коефіцієнта ІТ/ЗПА, що свідчить про зниження неспецифічної резистентності організму. Відмічені також порушення процесу ремоделювання кісткової тканини тварин у бік посилення резорбції. Токсичним і остеорезорбційним ефектам фтору запобігають рослинні адаптогени “Біотрит-С” або “ЕКСО”, а також цитрат кальцію.

Встановлені в проведеному дослідженні антитоксичні ефекти Біотрита-С і ЕКСО пов'язані швидше за все з наявністю біофлаваноїдів в препаратах. Відомо, що ці сполуки впливають на функціонування системи цитохрому Р-450, яка забезпечує знешкодження токсичних речовин і біотрансформацію ліків [37]. Профілактична дія кальциту пов'язана зі здатністю іонів кальцію зв'язувати іони фтору в нерозчинну сіль, запобігаючи тим самим абсорбції фтору в організмі [36].

Основна роль фтору в організмі - участь в процесах утворення кісткової тканини і формування дентину і зубної емалі. Також фтор стимулює кровотворну систему і імунітет, бере участь у розвитку скелета, стимулює репаративні процеси при переломах кісток. Попереджає розвиток остеопорозу. Недолік надходження фтору в організм є одним з екзогенних етіологічних факторів карієсу зубів, особливо в період їх прорізування і мінералізації.

В Україні проводилися дослідження проблеми забезпечення фтором осіб, які проживають в різних екологічних умовах [16]. Були виділені

території, що характеризуються різними концентраціями фтору в питній воді, в тому числі які є зонами ризику по виникненню симптомів гіпофтороза і флюорозу. Втім, ефективність фторування питної води в ряді робіт доводиться для всіх груп населення [11].

Класичне запитання про роль фтору питних вод в детермінації стоматологічного здоров'я населення досі не втрачає своєї актуальності. Проведення досліджень в цьому напрямку дозволить оптимізувати клінічну ефективність комунальних профілактичних програм і розширити спектр застосування штучного фторування питних вод не тільки на водопроводах централізованого водопостачання, але і при виготовленні фасованих бутильованих вод. Крім того, потребує подальшого розвитку питання розробки критеріїв диференційованого застосування альтернативних методів фторування води, методів забезпечення організму фізіологічно адекватними кількостями фтору та профілактики хронічної фтористої інтоксикації в групах ризику.

В останні роки з'являються свідчення необхідності перегляду традиційних поглядів на профілактичну ефективність штучного фторування питної води.

Відомо, що надмірне надходження фтору в організм з водою в основному носить ендемічний характер і виникає в тій місцевості, де вміст фтору у воді перевищує 2 мг / л. Виявляється виникненням флюорозу, який вражає в основному постійні зуби людей. Токсична дія фтору так само може проявлятися пригніченням багатьох ферментних систем.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено істотний вплив патології флюорозу на кісткові і сполучні тканини тварин, а також різні структури твердих тканин зубів.
2. Аліментарний надлишок фтору в дозі 10 мг / кг протягом 30 днів істотно змінював біохімічні показники сироватки крові, надаючи токсичну і прозапальну дію, а також негативно впливав на неспецифічну резистентність.
3. Фториста інтоксикація призводить до порушення білкового обміну і мінерального обміну в кістковій тканині експериментальних тварин, про це свідчать зміна активності фосфатаз, лейкоцитарної еластази і зниження активності колагеноутворюючих протеаз.
4. Препарати рослинних адаптогенів ЕКСО та особливо Біотрит-С, і, в меншій мірі, цитрат кальцію дозволяють запобігти порушенню в сироватці крові і кістковій тканині тварин при фтористій інтоксикації.
5. Результати експериментального вивчення антитоксичної і остеотропної дії препаратів дозволяють рекомендувати Біотірит-С, ЕКСО та цитрат кальцію для профілактичного застосування в районах з підвищеним вмістом фтору в питній воді.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Адамовская В.Г.* Взаимосвязь между уровнем протеиназ, их ингибированием и хозяйственно-полезными признаками зерна пшеницы / В. Г. Адамовская, А.П. Левицкий, С. В. Вовчук // Научно-техн. бюлл. ВСГИ. – 1980.– №3(37).– С.25-30.
2. *Адаптоген Біотрит як екологічний антидот* / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, В.П. Соловійова [та ін.] // Матер. VII Україн. Біохім. З'їзду. – Київ,1997. – ч.3. – С. 126 – 127.
3. *Бельмер С. В.* Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 6, Т. 7. – С. 91–96.
4. *Боровский Е. В.* Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – М.: Медицинская книга, 2001. – 304 с.
5. *Боровский Е. В.* Некариозные поражения зубов. Клиника и лечение: методические рекомендации / Е. В. Боровский, П. А. Леус, Г. К. Лебедева. – М.:МГМУ, 1978. – 16 с.
6. *Взаимосвязь дисбаланса макро- и микроэлементов и здоровье населения (обзор литературы)* / М. Я. Ибрагимова, Л. Я. Сабирова, Е. С. Березкина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 4, Т. 92. – С. 606–609.
7. *Влияние соевых изофлавонов на протеолиз в костной ткани при экспериментальном остеопорозе* / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Дюдина, Ю.В. Зеленина // Труды Всероссийской конференции "Про блемы медицинской энзимологии". – М., 2002. – С. 139–140.
8. *Габович Р. Д.* Фтор в стоматологии и гигиене / Р. Д. Габович, Г. Д. Овруцкий. – Казань : КМГУ, 1969 – 512 с.

9. *Габович Р. Д.* Фтор в стоматологии и гигиене / Р. Д. Габович, Г. Д. Овруцкий. – Казань : КМГУ, 1969 – 512 с.
10. *Габович Р. Д.* Фторирование и обесфторивание питьевой воды / Р. Д. Габович, Г. И. Николадзе. – М.: Медицина, 1968. – 234 с.
11. *Гігієнічне нормування фтору як провідний напрямок наукової діяльності професора Р. Д. Габовича / А. М. Гринзовський, Г. П. Степаненко, В. Г. Бардов [та ін.] // Гігієна населених місць. – 2009. – № 54. – С. 82–86.*
12. *Горохівський В. Н.* Ефективність дії адаптогенних препаратів на стоматологічний статус дітей в різних зонах ендемічного флюорозу / В. Н. Горохівський, О. В. Деньга // Вісник стоматології. – 2002. – № 3. – С. 36–38.
13. *Гороховский В.Н.* Лечебное-профилактическое действие комплекса адаптогенных препаратов на стоматологический статус у детей в зоне эпидемического флюороза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Гороховский. – Одесса, 2001.– 20 с.
14. *Горячковский А.М.* Клиническая биохимия : [справочное пособие] / А. М. Горячковский.– [изд. 2-ое].– Одесса : Астропринт, 1998.– 388 с.
15. *Ибишов Д. Ф.* Коррекция содержания фтора в организме животных / Д. Ф. Ибишов // Ветеринария. – 2004. – № 8. – С. 49.
16. *Крюченко Н. О.* Геохімія фтору питних вод України : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. геол. наук : 04.00.02 / Н. О. Крюченко ; НАН України ; Інститут геохімії, мінералогії та рудоутворення. – К., 2002. – 17 с.
17. *Кузьмина Э. М.* Сравнительная оценка эффективности разных видов герметиков для профилактики кариеса постоянных зубов у детей и системе санации полости рта / Э. М. Кузьмина, С. А. Васина, М. А. Стасенкова // Стоматология. – 1997. – № 5. – С. 58–60.
18. *Левицкий А.П.* Функциональная классификация адаптогенов / А. П. Левицкий // Вісник фармакології та фармації.– 2007.– №2. – С.23-36.

19. *Леус П. А.* Коммунальная стоматология / П. А. Леус. – Брест : ОАО Брестская типография, 2000. – 234 с.
20. *Марталлер Т.* Фторирование соли (обзор) / Т. Марталлер // Новое в стоматологии. – 1994. – № 2. – С. 32–33.
21. *Микроэлементозы человека* / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М.А. Риш, Л. С. Строчкова. – М. : Медицина, 1991. – 496 с.
22. *Наказ МОЗ № 400 від 12.05.2010 «Про затвердження Державних санітарних норм та правил СанПіН 2.2.4-171-10 "Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною" :[електронний ресурс].-* Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z0452-10>.
23. *Николишин А.К.* Современный взгляд на состояние твердых тканей ЗУБАба при различной степени флюо роза / А. К. Николишин // Укр. стомат. альманах. – 2002. – № 6. – С. 52 – 54.
24. *Остеотропная* активность соевого препарата "ЕКСО" / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова, Н. Ю. Лерфина // Вісник стоматології. – 2000.– № 4.– С.5–9.
25. *Пашаев Ч. А.* Профилактика флюороза зубов с помощью глутаминовой кислоты / Ч. А. Пашаев, А. Н. Алиев, С. А. Мамедова // Стоматология. – 2003. – 82(3). – С. 9–11.
26. *Переелегина И. Г.* Мониторинг поступления фторида в организм детей, длительно получающих фторированное молоко, и динамика кариеса их постоянных зубов / И. Г. Переслегина, Е. М. Кузьмина, А. Г. Колесник // Стоматология. – 2002. – Т. 81, № 2. – С. 55–58.
27. *Разумов В. В.* Фтористая остеЗПАтия как рекапитуляция ранних этапов филогенетических развития костной ткани / В. В. Разумов // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 8 – С. 123–126.
28. *Ревелл П. А.* Патология кости / П. А. Ревелл. – М. : Медицина. – 1993. – 367 с.

29. *Сернов Л.Н.* Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – С. 117–119.
30. *Смоляр В. И.* Надлишок фтору у питній воді і фториста інтоксикація / В. И. Смоляр, Г. И. Петрашенко // Проблеми харчування. – 2007 - № 1. – С. 15–17.
31. *Степанова И. А.* Ситуационный анализ при планировании коммунальных региональных программ профилактики кариеса с использованием фторирования воды / И. А. Степанова, О. Г. Аврамова // Стоматология. – 2007. – №5, Т. 86. – С. 73–75.
32. *Улитовский С.П.* Проблемы флюоризации и флюороза / С. П. Улитовский // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). — С. 52 — 54.
33. *Флейшер Г. М.* Нежелательные эффекты, возникающие в полости рта при приеме лекарственных препаратов / Г. М. Флейшер // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2004. – № 3–4, Т. 3. – С. 12–19.
34. *Флейшер Г. М.* Нежелательные эффекты, возникающие в полости рта при приеме лекарственных препаратов / Г. М. Флейшер // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2004. – № 3–4, Т. 3. – С. 12–19.
35. *Хроническая интоксикация фтористыми соединениями— профессиональный флюороз.* – Электронный ресурс. Режим доступа:<http://profbolezni.ru/ergonomika/hronicheskaya-intioksikaciya-ftoristymi-soedineniyami-professionalnyy-flyuoroz.html>
36. *Чекман И.* Препараты кальция: фармакодинамическая активность / И. Чекман, Л. Казак // Вісник фармакології та фармації. – 2004.– № 3.– С. 26–28.
37. *Шабров А.В.* Биохимические основы действия микрокомпонентов пищи / А. В. Шабров, В. А. Дадали, В. Г. Макаров // под ред. Дадали В. А. – М. : Аввалон, 2003. – 184с.
38. *Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза.* Методические рекомендации. Киев: Авиценна, 2005. – С. 31–38.

39. *Aoba T.* The effect of fluoride on apatite structure and growth / T. Aoba // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 8, № 2. – P. 136–153.
40. *Articular* cartilage regeneration with microfracture and hyaluronic acid / S. W. Kang, L. P. Bada, C. S. Kang [et al.] // *Biotechnol Lett.* – 2008. – Vol. 30(3). – P. 435-439
41. *Ascorbic* acid inhibits osteoclastogenesis of RAW264.7 cells induced by receptor activated nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in vitro / X.H. Xiao, E.Y. Liao, H.D. Zhou [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2005. – Vol. 28(3). – P. 253-60.
42. *Burt B. A.* The effects of a break in water fluoridation on the development of dental caries and fluorosis / B. A. Burt, M. A. Keels, K. E. Heller // *J. Dent. Res.* – 2000. – Vol. 79(2). – P. 761–769.
43. *Cartilage* repair using bone morphogenetic protein 4 and muscle-derived stem cells Kuroda R., A. Usas, S. Kubo [et al.] / *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54(2). – P. 433–442.
44. *Centers* for Disease Control and Prevention (CDC). Populations receiving optimally fluoridated public drinking water – United States, 1992-2006. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2008. – Vol. 57(27). – P. 737–741
45. *Effect* of kallikrein 4 loss on enamel mineralization: comparison with mice lacking matrix metalloproteinase 20 / C. E. Smith, A. S. Richardson, Y. Hu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286 (20). – P. 18149–18160.
46. *Erhardt K.* Kali fluoratum zur Erhaltung der Zähne / K. Erhardt // *Der praktische Arzt.* – 1874. – Bd. 15. – P. 69–70.
47. *Fluorosis* / A. A. Das, M. S. Bamji, N. P. Rao, V. Reddy // *Text Book of Human Nutrition.* – 1996. – P. 424–440.
48. *Hyaluronan* synthesis and degradation in cartilage and bone / E. R. Bastow, S. Byers, S. B. Golub [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2008. – Vol. 65(3). – P. 395–413.

49. *Modeling* and spectroscopic studies of bisphosphonate-bone interactions. The Raman, NMR and crystallographic investigations of Ca-HEDP complexes / I. Cukrowski, L. Popović, W. Barnard [et al.] // *Bone*. – 2007. – Vol. 41(4). – P. 668–678.

50. *Pamela DenBesten*. Chronic Fluoride Toxicity: Dental Fluorosis / Pamela DenBesten, Wu Li // *Monogr. OralSci.* – 2011. – Vol. 22. – P. 81–96.

51. *Vani M. L.* Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice / M. L. Vani, K. P. Reddy // *Fluoride*. – 2000. – Vol. 33. – P. 17–26.

52. *Whitford G. M.* The metabolism and toxicity of fluoride / G. M. Whitford. – [2-nd ed.]. – Basel : Karger, 1996. – 156 p.